

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 août 2001 (09.08.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/56972 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07C 227/32

{8}

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/01088

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 10 avril 2001 (10.04.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(84) **États désignés (régional)** : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/04610 11 avril 2000 (11.04.2000) FR

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
 - avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues
 - sur requête du déposant, avant l'expiration du délai mentionné à l'article 21.2)a)

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) **Déposant** (*pour tous les États désignés sauf US*) : ADIR
ET COMPAGNIE [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415
Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) **Inventeurs/Déposants** (*pour US seulement*) : **SOUVIE, Jean-Claude** [FR/FR]; 36, avenue Foch, F-76600 Le Havre (FR). **RENAUD, Alain** [FR/FR]; 31 bis, rue Jouvenet, F-76000 Rouen (FR).

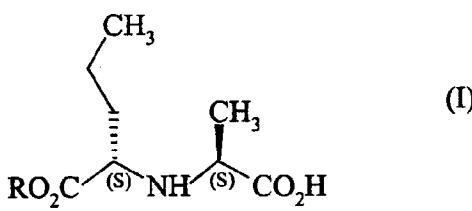
(74) **Représentant commun : ADIR ET COMPAGNIE**; 1, rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(54) Title: METHOD FOR SYNTHESIS OF N-[(S)-1-CARBOXYBUTYL]-(S)-ALANINE ESTERS AND USE IN SYNTHESIS OF PERINDOPRIL.

(54) Titre : NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DES ESTERS DE LA N-[(S)-1-CARBOXYBUTYL]-(S)-ALANINE ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL

(57) Abstract: The invention concerns a stereoselective method for industrial synthesis of derivatives of formula (I) wherein: R represents a linear or branched C₁-C₆ alkyl group. The invention is useful for the synthesis of perindopril and the pharmaceutically acceptable salts thereof.

(57) Abrégé : Procédé stéréosélectif de synthèse industrielle de dérivés de formule (I) dans laquelle R représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié. Application à la synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

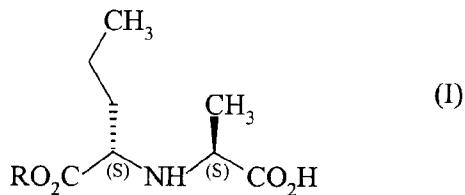


WO 01/56972 A1

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DES ESTERS
DE LA N-[(S)-1-CARBOXYBUTYL]-(S)-ALANINE
ET APPLICATION A LA SYNTHESE DU PERINDOPRIL**

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle des esters de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, et leur application à la synthèse industrielle du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

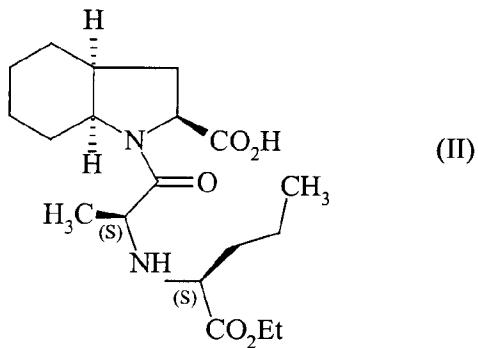
Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse industrielle des dérivés de formule (I) :



10 dans laquelle R représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base minéral(e) ou organique.

Les composés de formule (I) obtenus selon le procédé de l'invention sont utiles dans la synthèse du perindopril de formule (II) :



15 ainsi que dans celle de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Le perindopril, ainsi que ses sels, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir 5 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif.

Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

10 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir accéder à l'intermédiaire de formule (I) avec un procédé de synthèse industrielle performant, permettant notamment l'obtention sélective du diastéréoisomère (S,S) avec un bon rendement et une excellente pureté.

15 Quelques méthodes de préparation des composés de formule (I) sont déjà connues. Toutefois, ces procédés présentent des inconvénients importants à l'échelle industrielle :

- Le journal Tet. Lett. 1982, 23 (16), 1677-80 décrit l'obtention d'un dérivé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans l'éthanol du 2-oxovalérate d'éthyle avec l'ester tert-butylique de lalanine en présence de cyanoborohydrure de sodium. Mais cet agent réducteur est particulièrement toxique, très hygroscopique et difficilement manipulable 20 à l'échelle industrielle.
- Les brevets EP 0 308 340 et EP 0 308 341 décrivent l'accès à un composé de formule (I) (R = éthyle) par réaction dans l'eau du chlorhydrate de norvalinate d'éthyle avec l'acide pyruvique en présence d'hydrogène, de charbon palladié et de soude. L'isolement du produit brut se fait ensuite par évaporation de l'eau, puis de l'éthanol 25 est ajouté pour précipiter le chlorure de sodium formé pendant la réaction. Après filtration, la solution éthanolique obtenue est évaporée et le résidu est recristallisé dans l'acétonitrile.

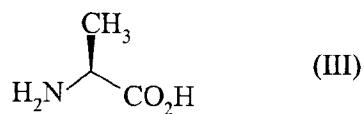
Ce procédé présente plusieurs inconvénients :

- * L'acide pyruvique étant instable, son utilisation génère des impuretés dans le milieu réactionnel.
 - * La réaction se fait à pH proche de la neutralité. L'utilisation du chlorhydrate de norvalinate d'éthyle nécessite donc l'ajout de soude en quantité importante (1,1 à 5 1,2 moles pour 1 mole de chlorhydrate de norvalinate utilisé), ce qui génère une quantité importante de chlorure de sodium, rendant laborieuse son élimination lors de l'isolement à l'échelle industrielle.
 - * L'isolement comprend une étape d'évaporation de l'eau du milieu réactionnel, 10 particulièrement longue à cette échelle.
-
- Le brevet EP 0 309 324 décrit l'accès à un composé de formule (I) ($R = \text{éthyle}$) par réaction dans le diméthylformamide de l'ester benzylique de lalanine avec l' α -bromoacrylate d'éthyle en présence de triéthylamine. Les inconvénients majeurs de ce procédé sont le nombre important d'étapes et le faible rendement en isomère (S,S). En 15 effet, la réaction n'étant pas diastéréosélective, on est obligé, pour accéder à l'isomère (S,S) pur, de rajouter une étape de purification par cristallisation fractionnée en présence d'acide maléique.

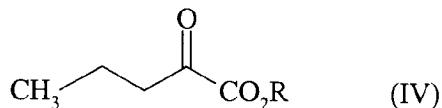
La demanderesse a présentement mis au point un procédé de synthèse industrielle des dérivés de formule (I) très intéressant, d'une part parce qu'il permet l'obtention directe du diastéréoisomère (S,S) avec une très bonne pureté et un bon rendement, d'autre part parce que l'isolement est particulièrement rapide et simple à mettre en œuvre à l'échelle industrielle, enfin parce qu'il utilise comme source de chiralité lalanine, matière première naturelle et donc peu coûteuse.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle 25 des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on condense lalanine de formule (III) :

- 4 -



avec un composé de formule (IV) :



dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),

5 sous hydrogénéation catalysée par le charbon palladié à 5 %,
dans l'eau,
sous une pression comprise entre 1 et 30 bars, préférentiellement entre 1 et 5 bars,
à une température comprise entre 10 et 60°C, préférentiellement entre 10 et 40°C,
en présence d'une quantité de soude comprise entre 0 et 0,5 mole, de préférence entre 0,1
10 et 0,2 mole par mole de dérivé de formule (IV) utilisé, pour conduire, après acidification
du milieu réactionnel à pH compris entre 3 et 3,5, filtration et recristallisation du précipité
obtenu dans l'acétonitrile, au dérivé de formule (I) optiquement pur.

- La faible quantité de soude utilisée dans ce procédé limite la formation de chlorure de sodium à l'acidification du milieu réactionnel, facilitant ensuite la recristallisation.

- 15 – L'isolement évite l'évaporation totale de l'eau du milieu réactionnel et est particulièrement rapide et simple à mettre en œuvre à l'échelle industrielle.

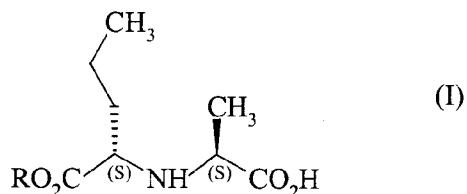
L'exemple ci-dessous illustre l'invention, mais ne la limite en aucune façon.

Exemple : N-[(S)-Carbéthoxy-1-butyl]-(S)-alanine

Dans une cuve équipée d'un agitateur, placer 25 kg de L-alanine en solution dans l'eau,
20 1,1 kg de soude et 36 kg de 2-oxo-pentanoate d'éthyle. Agiter le milieu réactionnel pendant 30 minutes. Dans un appareil à hydrogénier, placer du charbon palladié à 5 % en suspension dans l'eau, puis le mélange précédemment obtenu. Hydrogénier sous pression

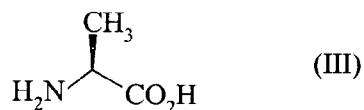
- 5 -

de 1 bar à température ambiante jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène. Eliminer le catalyseur par filtration, puis ajouter au filtrat de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 3. Récolter le solide obtenu par filtration, reprendre le gâteau dans l'acétonitrile au reflux, filtrer à chaud puis laisser cristalliser.

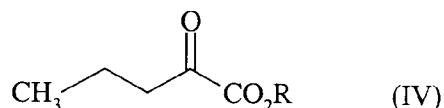
REVENDICATIONS**1. Procédé de synthèse industrielle des composés de formule (I)**

dans laquelle R représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

5 caractérisé en ce que l'on condense l'alanine de formule (III) :



avec un composé de formule (IV) :



10 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),

sous hydrogénéation catalysée par le charbon palladié à 5 %,

dans l'eau,

sous une pression comprise entre 1 et 30 bars,

à une température comprise entre 10 et 60°C,

15 en présence d'une quantité de soude comprise entre 0 et 0,5 mole par mole de dérivé de formule (IV) utilisé, pour conduire, après acidification du milieu réactionnel à pH compris entre 3 et 3,5, filtration et recristallisation du précipité obtenu dans l'acetonitrile, au dérivé de formule (I) optiquement pur.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, permettant l'obtention du dérivé de formule (I) dans laquelle R représente le groupement éthyle.
3. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la pression d'hydrogénéation est comprise entre 1 et 5 bars.
- 5 4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la température d'hydrogénéation est comprise entre 10 et 40°C.
5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la quantité de soude ajoutée est comprise entre 0,1 et 0,2 mole par mole de dérivé de formule (IV) utilisé.
- 10 6. Utilisation d'un dérivé de formule (I) obtenu selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la synthèse du perindopril ou de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 01/01088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C227/32

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. VINCENT ET AL.: "Stereoselective Synthesis of a New Perhydroindole Derivative of Chiral Iminodiacid, a Potent Inhibitor of Angiotensin Converting Enzyme" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 23, no. 16, 1982, pages 1677-1680, XP002155080 OXFORD GB cited in the application page 1677 -page 1678 ---	1,6
A	EP 0 308 340 A (ADIR ET COMPAGNIE) 22 March 1989 (1989-03-22) cited in the application claims; examples ---	1,6 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 July 2001	20/07/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/01088

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 309 324 A (ADIR ET COMPAGNIE) 29 March 1989 (1989-03-29) cited in the application claims; examples -----	1,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01088

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 308340	A	22-03-1989		FR 2620699 A AT 61566 T AU 2235588 A DE 3862005 D DK 515088 A ES 2033451 T GR 3001875 T HK 55096 A IE 60994 B JP 1110652 A JP 1980719 C JP 6099373 B NZ 226225 A OA 8959 A PT 88529 A,B US 4902817 A ZA 8806930 A		24-03-1989 15-03-1991 23-03-1989 18-04-1991 18-03-1989 16-03-1993 23-11-1992 03-04-1996 07-09-1994 27-04-1989 17-10-1995 07-12-1994 26-06-1990 30-11-1990 01-10-1988 20-02-1990 30-05-1989
EP 309324	A	29-03-1989		FR 2620700 A AT 61567 T AU 2235688 A DE 3862006 D DK 515288 A ES 2034324 T GR 3001874 T HK 55196 A IE 60995 B JP 1110651 A JP 2009265 C JP 7025723 B JP 2524489 B JP 7206792 A NZ 226222 A OA 8941 A PT 88530 A,B ZA 8806933 A		24-03-1989 15-03-1991 23-03-1989 18-04-1991 18-03-1989 01-04-1993 23-11-1992 03-04-1996 07-09-1994 27-04-1989 11-01-1996 22-03-1995 14-08-1996 08-08-1995 26-06-1990 31-10-1989 01-10-1988 30-05-1989

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°

PCT/FR 01/01088

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C227/32

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	M. VINCENT ET AL.: "Stereoselective Synthesis of a New Perhydroindole Derivative of Chiral Iminodiacid, a Potent Inhibitor of Angiotensin Converting Enzyme" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 23, no. 16, 1982, pages 1677-1680, XP002155080 OXFORD GB cité dans la demande page 1677 -page 1678 ---	1,6
A	EP 0 308 340 A (ADIR ET COMPAGNIE) 22 mars 1989 (1989-03-22) cité dans la demande revendications; exemples ---	1,6 -/-



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou citer pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 juillet 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/07/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Zervas, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01088

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 309 324 A (ADIR ET COMPAGNIE) 29 mars 1989 (1989-03-29) cité dans la demande revendications; exemples -----	1,6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 01/01088

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 308340	A 22-03-1989	FR 2620699 A AT 61566 T AU 2235588 A DE 3862005 D DK 515088 A ES 2033451 T GR 3001875 T HK 55096 A IE 60994 B JP 1110652 A JP 1980719 C JP 6099373 B NZ 226225 A OA 8959 A PT 88529 A, B US 4902817 A ZA 8806930 A	24-03-1989 15-03-1991 23-03-1989 18-04-1991 18-03-1989 16-03-1993 23-11-1992 03-04-1996 07-09-1994 27-04-1989 17-10-1995 07-12-1994 26-06-1990 30-11-1990 01-10-1988 20-02-1990 30-05-1989
EP 309324	A 29-03-1989	FR 2620700 A AT 61567 T AU 2235688 A DE 3862006 D DK 515288 A ES 2034324 T GR 3001874 T HK 55196 A IE 60995 B JP 1110651 A JP 2009265 C JP 7025723 B JP 2524489 B JP 7206792 A NZ 226222 A OA 8941 A PT 88530 A, B ZA 8806933 A	24-03-1989 15-03-1991 23-03-1989 18-04-1991 18-03-1989 01-04-1993 23-11-1992 03-04-1996 07-09-1994 27-04-1989 11-01-1996 22-03-1995 14-08-1996 08-08-1995 26-06-1990 31-10-1989 01-10-1988 30-05-1989